

-2-

Let's Begin

③ Ca channel Blockers

classes
MOA
Drug interactions

* الاول لازم نعرف ان Ca^{+2} channel موجودة في؟

موجودة في ال Heart, blood vessels

* طبي في ال heart بيقل Ca^{+2} دور في حاجته:

Autorhythmicity & contractility

دور ال blood vessels ← ليه دور في ال contraction
i.e. vasoconstriction

* حلو كده !!؟

* طبي لما اقولك Ca^{+2} channel blockers ← بيقل حاجته

Ca^{+2} ← بيقل ايه التأثير؟

* on heart → -ve chronotropic, -ve inotropic.

* on blood vessels → vaso dilation → ↓ PR
→ ↓ BP.

* طبي ايه الادوية اللى بتسبب ال effect ده؟

* They are classified into 3 subclasses:

1) Phenyl alkylamine : eg: Verapamil

2) Benzothiazepines : eg: Diltiazem

3) Dihydropyridines : eg: Nifedipine & Nicardipine

Ca²⁺ Channel Blocker

Mechanism

Dihydropyridine

Nifedipine & Amlodipine

- act only on BBVs (L-type)
- vasodilation \rightarrow \downarrow PR \rightarrow \downarrow BP
- \rightarrow reflex Tachycardia so used as prodrug
- \rightarrow \downarrow preload & afterload
- \downarrow CO \rightarrow \downarrow BP
- \rightarrow III of Angina
- III = hypertension
- H.R \uparrow
- S.E headache, \downarrow BP
- reflex Tachycardia
- * Ankle swelling not III
- \bar{e} Diuretics as not due to
- not disturbance / and Diuretic
- \downarrow BP

Non Dihydropyridine

Verapamil

- \downarrow mainly on Heart
- \downarrow Contractility \rightarrow \downarrow
- Heart work \rightarrow \downarrow CO
- demand
- III classical unstable Angina
- & arrhythmia
- hypertension

Diltiazem

- \downarrow mainly on BBVs
- Vasodilation
- \downarrow
- III Vasopressin Angina.

H.R \rightarrow \downarrow

S.E \rightarrow

Constipation
Heart failure
Heart Block

C.I
in 3 Blocker

-3-

→ No ① & ② are : Nondihydropyridines.

این دو کلاس تقسیم شده است :
 Dihydropyridines ←
 Non dihydropyridines ←

تعالوا نشوف مقایسه بینهم که :

P.O.D.	Dihydropyridines	Non dihydropyridines
① Examples	Nifedipine & Nicardipine دو داره ضد فشار مه ادری	Verapamil & Diltiazem.
② Effect on heart rate	↑	↓ کاهش ضربان قلب
③ Site of action *	Vasculature (i.e. blood vessels)	Vasculature & heart.
④ Side effects.	headache, ↓ BP, reflex tachycardia, ankle swelling.	Constipation, heart failure, heart block.

* اول حاجت همین علیها فی الجود ده وه اهد حاجه
 علیها تفهم ده : Site of action به بیستغل علی ایست
 وده هینلیا نستنج بسهولة باقی الجود ده

* الأول : الـ Dihydropyridines ← يشتغل على الـ Ca^{2+} channels

التي من الـ BVs ← ملهاش دعوة بالقلب ← اكل ازاي ينقول في الجهد اني هتزيد الـ heart rate ؟!

اكتولك انا ازاي ؟ ← هي يشتغل على الـ BVs
 $\text{block } Ca^{2+} \text{ channels} \rightarrow \downarrow Ca^{2+} \rightarrow \text{Vasodilation} \rightarrow \downarrow PR$
 $\rightarrow \downarrow BP \rightarrow \text{there will be reflex tachycardia}$
 which is \uparrow in heart rate

اوكركم سرعة كه ايه الي بيغل reflex tachycardia ؟! كنا قلنا ها المعافرة الـ فانت ٥٥٥

\downarrow in BP \rightarrow felt by baroreceptors \rightarrow send impulses to
 CAC in brain \rightarrow \uparrow HR (tachycardia).
 (cardiac acceleratory centre)

وكه انا فهدنا شوية من الـ side effects :

- Headache \rightarrow due to vasodilation
- \downarrow BP
- Reflex tachycardia
- ankle swelling

سبب الـ vasodilation \leftarrow Fluids مكن تتجمع في الـ ankle
 \rightarrow swelling \rightarrow but it can't be treated by diuretics
 why?!

\rightarrow coz diuretics also cause \downarrow in BP.

فهدنا كه هيقول اوي زيادة عن الزوم .

\rightarrow & coz this edema isn't due to Na^+ disturbance

* كنه خلاصنا اول column في الجدول الى هو Dihydropyridines.

Non Dihydropyridines + تاني نوع

← دول بقى بيستغلوا على ال Ca^{+2} channels اللى في ال heart, BVs
بس كل دواء فيهم بيستغل على واحد فيهم أكثر من التاني
← وبه هيغليني استخدمه لعلاج حاجة معينة ، يعني ايه؟!
يعني ←

* Verapamil → acts more on heart
→ used for ttt of arrhythmia

* Diltiazem → acts more on BVs
→ used for ttt of angina
هتفهمها كويس اوى بعد شوية

* وطلنا بيستغلوا على القلب block Ca^{+2} channels

↓
so heart rate ↓

ولو زار ممكن يتسبب في Heart Failure or Heart block :
↓ (side effects)

* مفروض كنه نكون فهمنا الجدول حلو اوى
الكل الى جاي بقى هتلاقوه مقدار وسر حناه
قبل كنه

* Mechanism of Action :

- They block voltage dependant L-type Ca^{+2} channels
- ↓ Ca^{+2} influx into arteriolar smooth muscle
- vasodilation → ↓ PR.
- (b) heart → ↓ contractility

* Dihydropyridines (as Nifedipine) differ from Verapamil & diltiazem (Nondihydropyridines) → in that dihydropyridines produces greater arteriolar dilatation & have no direct cardiac actions

الكلية قد كان احدا قلنا انهم

* اختلافهم ان كل ال Ca^{+2} channel blockers يستعملوا على ال L-type Ca^{+2} channels بس لكن في دواء الـ ميفبراديل

ميفبراديل

* Mibefradil (Newest Ca^{+2} channel blocker) → is said to block cardiac T-type as well as L-type.

* Drug Interactions :

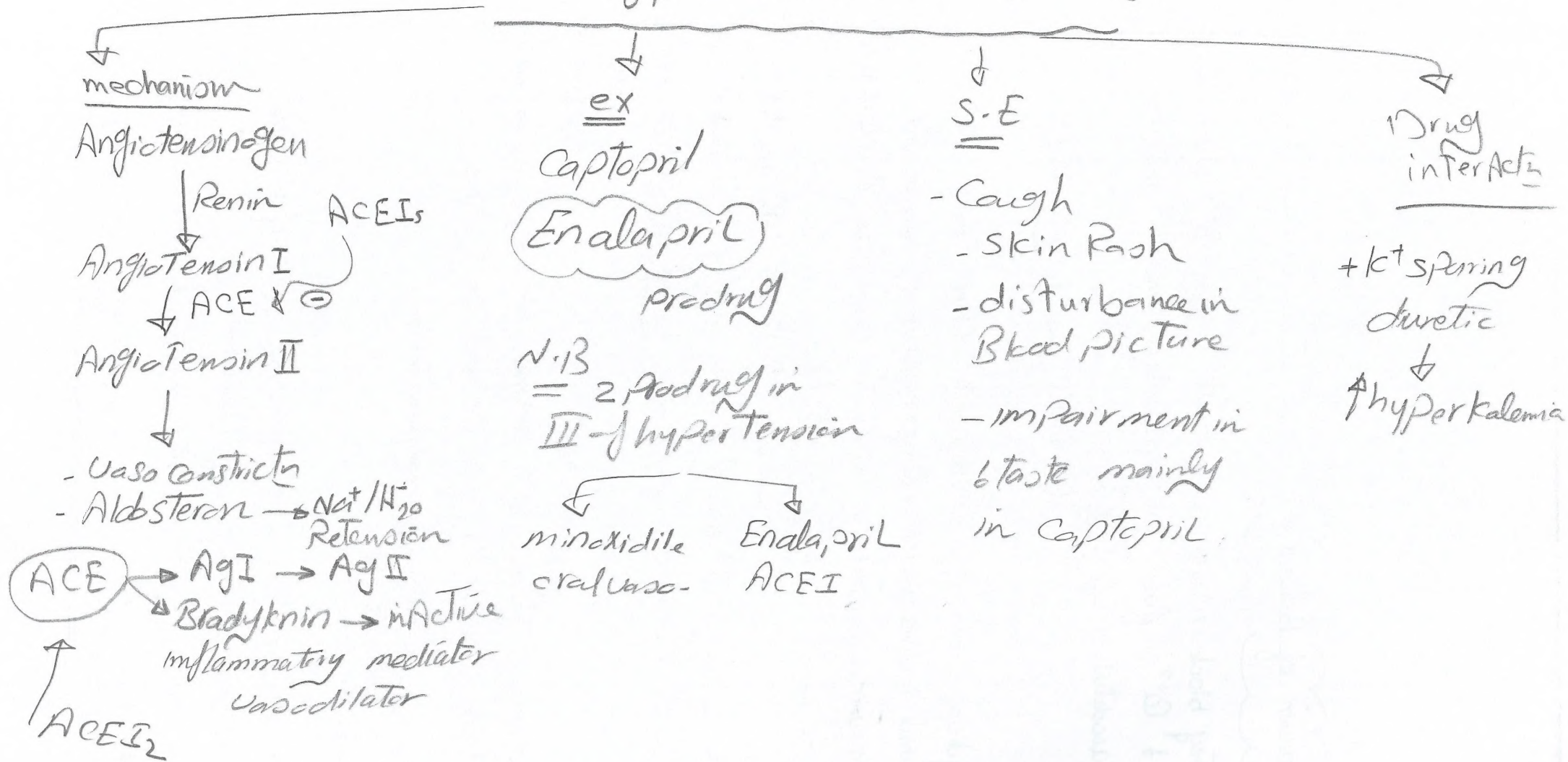
- Because of the -ve inotropic effect of Verapamil & -ve chronotropic effect of Diltiazem

∴ They are not generally suitable for combination &

β-blocker.

لا يجوز يبدوا نفس ال effect على القلب فيستعمل كونه

4) Angiotensin - Converting enzyme inhibitors (ACEI)



-7-

كده خلص خالص ال Vasodilators آخر دواء (بق) ال Hypertension

④ Angiotension - converting Enzyme Inhibitors (ACE Is)

HOA

examples

side effects

Drug int.

* تقالوا الاول تشوف الطبيب انك بيحصل في ال kidney وجيني
تشوف ال ACEIs بيعلوا ايه ...

Normally → Angiotensinogen is secreted from Juxtaglomerular cells as a response to:

Sympathetic stimulation (B₁)

Ischemia

Angiotensinogen

↓ Renin

Angiotensin I

Bradykinin

↓ ACE

inactive product

Angiotensin II

action

AT₁ receptor

↓ effects

- Vasoconstriction

- ↑ Symp. activity

- ↑ aldosterone production → (Na⁺ & H₂O retention)

- Remodelling }
- Apoptosis }
ليو قسوس
دو

AT₂ receptor

↓

unknown effect

-8-

* يبقى ال ACE يعمل حاجتين :

① Convert AgI \rightarrow AgII \rightarrow acts on receptors & cause vasoconstriction
potent vasoconstrictor (40 times > NA)

② also breaks Bradykinin \rightarrow to inactive products.

* طب سؤال : يطلع حين ال Bradykinin ؟

* Bradykinin \rightarrow is an inflammatory mediator
 \rightarrow It's also a vasodilator.

∴ as ACE breaks down Bradykinin \rightarrow ↓ vasodilator effect \rightarrow ∴ Vasoconstriction.

يبقى ال Net effect هيفو ايه ؟

برافو ∴ ∴

Vasoconstriction.

* Mechanism of action :

احنا عرفنا ان ال ACE يعمل في الطبيعي وال effect بتاع ال ACE

\rightarrow يبقى لما اقولك ال ACE هيعمل ايه ؟

\leftarrow الكيد عكس التقليل ال فوق دول

* ACEIs cause :

① prevent conversion of $AgI \rightarrow AgII$
 $\rightarrow \downarrow$ its effect (Vasoconstriction)
 \rightarrow Vasodilatation.

② \downarrow break down of Bradykinin (saves it).
 $\rightarrow \uparrow$ its effect.
 \rightarrow Vasodilatation.

* Examples :

- Captopril
- Enalapril \rightarrow produg. ^{معدة اوى}

Hypertensive therapy. ده تاف دواء
 حد فاكتر التاف !!!

Minoxidil. افكر كم انا \rightarrow ال

↓
 Oral vasodilators.

* Side effects :

1. cough
2. skin rash -
3. Disturbance in blood picture (eosinophilia & leukopenia).
4. Impairment of taste (only for Captopril). → دواء واحد فقط

* Drug Interaction :

→ with K^+ sparing diuretics, particularly in patients with renal diseases that impair K^+ excretion

بين ما يتأخذ مع ال K^+ sparing diuretics لا يخلوا
hyperkalemia ← ACEIs يردو يخلوا
← كثر كده عليه.

* كده احنا خلصنا كل ادوية الضغط (ال ٤ انواع).

نقالوا دلوقة بين شوف طريقة العلاج ٥٥٥

Steps of Hypertensive Treatment

1) Life Style Modification

يعني لو في أي حاجة بيعلها بترفع الضغط ← يبطلها ← زي:

- ① weight loss.
- ② Restriction of alcohol & smoking.
- ③ ~~✶~~ Salt intake
- ④ ↑ exercise.

* In case of mild Hypertension → the change in life style restore the normal BP.

يعني ضغط حاد ← الضغط بيتنظم ← بس ده ملجأ في ال mild cases بس.

* Early management of ↑ BP

يعني كل ما الحدة بترى ← كل ما كان اسون.

* Optimal target :- Systolic (< 135 mmHg)
- Diastolic (< 85 mmHg)

بس احنا عارفين ان الطبيعي 120 mmHg ← بس مش بجاي نعال target
بتاعى ← علسانه لو حاولت اوصله مرة واحدة ← لقتل جامد اوى
ممكن يأتى على ال cerebral blood flow.

-12-

* It is rarely possible to correct unknown cause of Hypertension (try causes)

لا يمكن تصحيح سبب مجهول ← ما عدا ارأى !

* طب كه لوده mild HT. ← يبقى تعديل ال life style

كفایه علانہ امینہ الفریط

* طب لو moderate or severe !

بالا نهانہ ال الی قات ، لازم بزدہ



[2] Drug Therapy

* 1st step

→ Monotherapy (single drug)

as

- β -Blockers.

or - Diuretics

or - ACEIs

or - Ca^{+2} channel blockers.

ای واحد من بول .

* In young patients with HT → β -Blockers are most preferred.

علانہ ↓ ال renin ← لان اغلب حالات ال HT بکیه سبب

زیاده ال renin.

طب یتفح ادیه لواحد سنه کیس !

للأسف لا ← ليه إيه لأن الـ β -Blockers دول بيشتغلوا على القلب والـ elderly دول عندهم القلب ضايح أصلاً
← فاجد عن الـ β -Blockers.

* طبعاً أنا هتدلي الدواء (أنا زوق منهم على حسب الحالة) وهتاجد
↙

* The drug therapy may be changed if:

- ① No Response → العلاج ما حيسش نتيجته .
- ② Poorly tolerated → المريض مش مستعمله .
- ③ There is contraindication eg: asthma .
يعني مريض جال bronchial asthma ← يعني ما ينفص
الكله بره على الـ β -Blocker ← اعيره .
- ④ There's concurrent disease that may benefit from another class of antihypertensive drugs .
يعني لو المريض مثلاً عنده hypoglycemia ومن class
من الـ anti-HT drugs بيدل hypoglycemia ← يعني استخدمه
احسن .

* طب لو الـ BP قل بيبي مش للـ level اللى
أنا عاينه ، اعمل ايه؟!

2nd step
↓
نروح للـ

-14-

* 2nd step → 2 drugs

* B-Blocker
or
* ACEIs } + diuretic or Ca^{+2} antagonist

لازم واحد من دول ومعا اى
حاجة تلافى

لو نسبة موصولاتش لا level.

* 3rd step → 3 drugs

Vasodilators + β -Blockers + diuretics

ال Vasodilators → زي ما قلنا المرة الى قانت ← ممكن
يعمل systemic tolerance او pseudo tolerance ← بين ممكن
يعمل reflex tachycardia ← β -Blockers
↑ renin ← علشان امسح الحاجتين دول

* 4th step → 4 or 5 drugs

* Pregnant woman with HT:

- ممكن يكون احتمالي لا HT ده ؟
- * يا إما في إصبع عينا فيزيك عال ← مالمش علاقة بالحل
 - * يا إما حملها - preclampsia في تسمم حمل ← وده اللي رفلها المخط
 - * نقالوا تشوف كل حالة هنعالجها انا ؟

Ⓐ Pre existing chronic Hypertension:

- Give only methyl dopa, Nifedipine or labetalol.
- Other drugs are teratogenic.
- Diuretics, β -Blockers & ACEIs → retard fetal growth in 2nd trimester.

Ⓑ Pre eclampsia:

pre eclampsia

- ممكن
ممكن
- After 20 weeks of Gestation (fetus formation) → Hypertension, Edema, protein urea & hyperuricemia
 - fetal death or growth retardation.
 - Needs Bed rest.

- ده اللي
أدوية
- In severe cases → give IV bolus injection of hydralazine ده اللي
 - then methyl dopa, Nifedipine or Labetalol.

Hypertension

الحد لله ٥٥ اديراً كه خلينا ال

حطوا الجزء ال فاتاه مع المحاضرة ال فاتت ←
علشان تذاكروا لموضوع على بعضه ← وابتدوا المحاضرة
دي من اول هنا ٥٥٥
هتشوف موضوع جدد وهو ال :

ANGINA PECTORIS

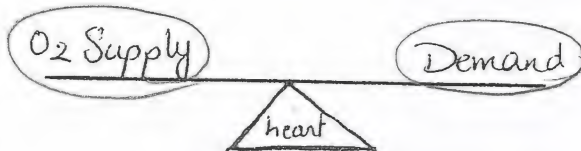
ذبحة صدرية.

* Definition :

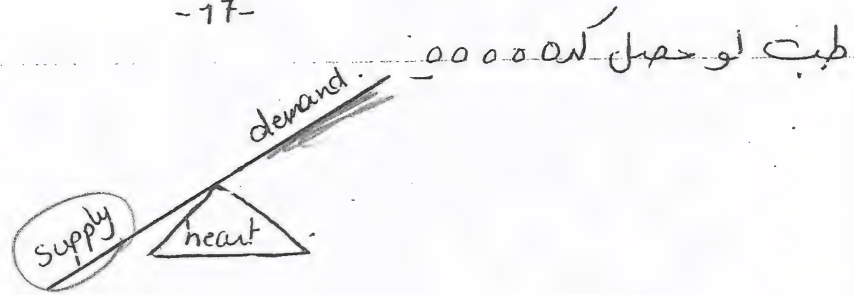
دي الاماكن ال بيحس راي بالان اشياء الذبحة

→ Sudden pain beneath the sternum, often
radiating to the left shoulder & arm.
→ due to imbalance bet. supply & demand of O₂
if demand > supply → angina.
→ most often, occur try to atherosclerosis

* تعالوا تفهم الاول واحدة واحدة كه ، تطلع ايه ال angina دي ؟
شايين المرجية دي ٥٥٥



ده الطبيعي ← ان ال O₂ ال محتاجة القلب (O₂ demand)
يتق في balance مع ال supply ← لو ده زاد ← ده هيزيد



زی ما انتم شایفین فی الرسمة ری « ان ال O_2 demand زاد
وال supply بق اقل منه ← ده یعمل angina.

* یبق سببها ان ال O_2 supply < demand.
* ولجئاً کلنا غارفين یا شطار ان المسئول عن ال O_2 supply
القلب ← هو ال Coronary arteries.
یبق اول ما تسمع angina ← اول حاجة نتیجی فی دماغك
هي ال Coronaries.

* طبت احنا قلنا ان السبب ان ال demand بیزید وال supply
مشی عارف یلقه ۵۵۵

طبت ایة الی بیزود ال O_2 demand ؟

4 factors :

- ① ↑ preload
 - ② ↑ afterload
 - ③ ↑ Heart Rate
 - ④ ↑ Contractility
- } → ↑ O_2 demand.

ال factors ری كلها بیزود ال cardiac work یعنی المجهود
الی بیهل القلب ← علشانہ که بیزید ال O_2 demand.

* المبدأ بقى انه لما يحتمل كده (↑ in O_2 demand) ← يحتمل
vasodilatation لا coronary arteries علشان تنزّل
 blood supply الى شرايين ال O_2 ويأج للقلب .

* يبقى امتى هحتمل ↓ of O_2 supply بالنسبة لا demand ؟
 ← الكيد لو محتمل vasodilatation لا Coronaries
 طب امتى هحتمل كده ؟

* ↓ O_2 supply (or ↓ vasodilatation of coronaries) :
 due to :

① Atherosclerosis .

② Vasospasm (spasm of Blood vessels)

يعني ال BVs بتقع علة spasm من غير مأكول وفي atherosclerosis
 بيلكون سببها ← prolonged stress ← يعني واحد عايش
 تحت ضغط على طول ← فال BVs هتبقى constricted لوحد
 من غير ما يكون عنده atherosclerosis وبالتالي ال O_2 supply
 الى راج للقلب هيقول عن المطلوب ← angina .

* طب انا عقاله كل شوية اقول atherosclerosis . . . ممكن
 تعرف بقى بالمهبط هو ايه ؟

هو ببساطة كده ضيق في ال BVs بسبب ان في حاجات
 بتسبب في ال wall .

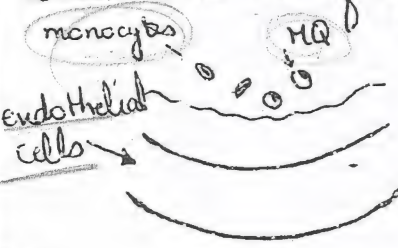
* تعالوا نفهم اكثر كمان



injury due to:

- smoking
- toxins
- virus
- hypertension
- lipids

③ inflammation → injury
④ monocytes & Macrophages collect at the site of inflammation



⑤ these monocytes & MQ secrete
Free radicals

hyperlipidemia due to (i.e. ↑ LDL) → atherosclerosis

⑥ converts LDL (low density lipoproteins) → oxidized LDL

⑧ change them to foamy cells

⑦ These oxidized LDL are engulfed by the monocytes

⑨ migrate to below endothelial cells

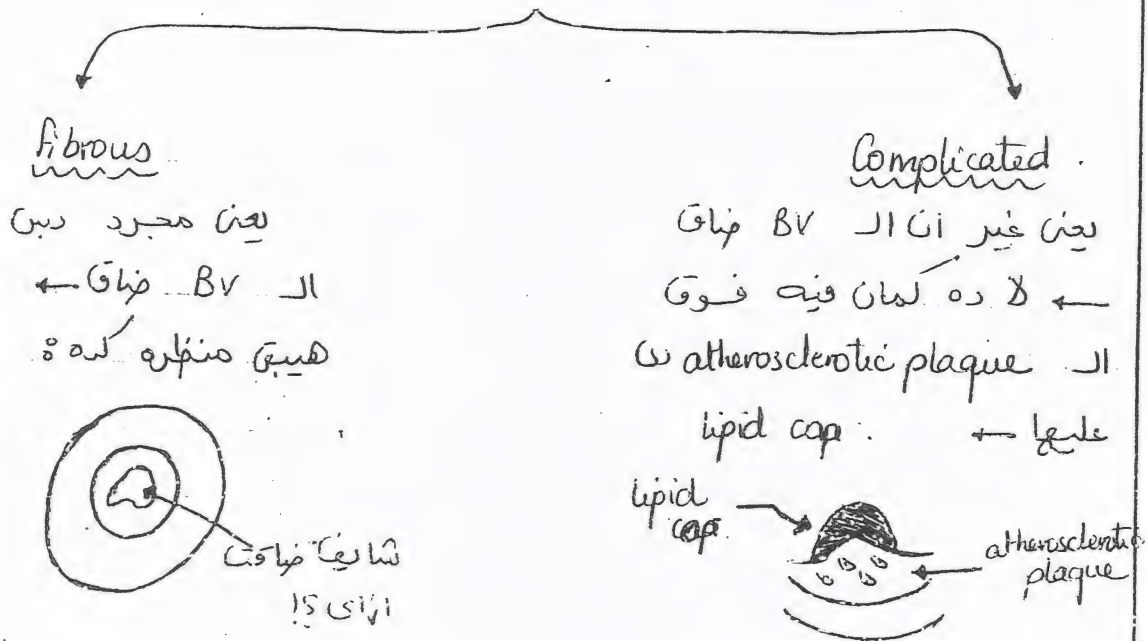
⑩ secrete growth factors & chemotactic factors which cause proliferation of endothelial cells → forms atherosclerotic plaque

Chemotactic F.



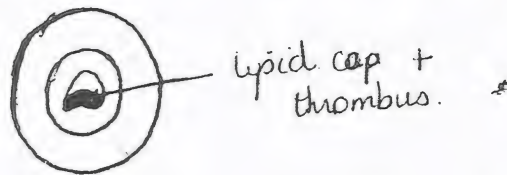
سايين اثيرين بينا
اوين الى فوق
به معناه ان ال BV
مضيق

ال BV اtherosclerotic plaque الی انکونت دی ضیق ال BV
ہر ممکن تگون



ال lipid cap الی انکونت دی خطر ہوا کہہ ۱۵!
- if removed → surface is fissured (rough)
→ cause initiation of clotting factors
thrombus ← clot الی ہوا

ال thrombus ده علی یقل ال BV
Myocardial infarction ← خال



* کلا و صلت ۱۵!

اوعی تنہ بن ان اہم اسباب ال angina ہو
ال atherosclerosis الی بتسبب ضیق ال coronary arteries
↓ O₂ supply to the heart → angina.

* طبیب تعالوا نشوف انواع ال Angina :

* Types of Angina :

1. Classic angina
 2. Variant angina
 3. Unstable angina
- سببها Vasoospasm .
- التهك ← سببهم atherosclerosis

① Classic angina :

- = Atherosclerotic angina
- = Angina of effort
- = Chronic Angina

ليها كذا اسمرات زي :

precipitated by

النوع ده سبب atherosclerosis بين بيخس بين بعد ما
بينل مجهود ، استمعنا ؟!

* Angina is precipitated by exertion → as heart rate will ↑ → O_2 demand will ↑
→ but this demand can't be met because of irreversible atherosclerotic obstruction of coronary arteries

* طب ممكن انابله ازاي ؟!

من هيقع انود ال supply علشان ال BVs ضيقة بسبب
ال atherosclerosis لكن ممكن اقل ال demand

Types of Angina

- ① ↓
- Chronic An.
 - Atherosclerotic An.
 - Classic An
 - An. of effort

Atherosclerosis → ↑ O₂ demand
III ↓ O₂ demand

- ③ ↓
- Variant An
 - Vasospastic An
 - Prinzmetal An
- reversible
• Coronary spasm

↓
↑ O₂ demand
III ↓ O₂ supply

③ ↓
unstable An

↑ progression
at Rest

lipid Cap

- * The Principle way to relieve the pain is by
↓ Cardiac O_2 demand (or ↓ Cardiac work).

② Variant Angina:

= Vasospastic angina
= Prinzmetal's angina

(سببها (Vasospasm)
وقلنا إنه دة سببها الواحد

يكون عايش تحت stress دائماً

تري طبلة كليتنا الغلابة

حاصبت بتاسم ال variant angina

- * Angina precipitated by reversible spasm of
Coronary arteries.

Coronaries لأن ال ↑ O_2 supply

دنا صولنا اعالجها بال

سليمة لكن constricted

- * The Principle way to relieve pain is by using
Vasodilators (to ↑ O_2 supply)

③ Unstable angina:

- * Rapidly progressing ↑ in the frequency &
severity of anginal attack, especially pain at rest

وده سبب انها اخطر نوع ← لانها بتيج فجأة من at rest

عارفین دی سببیا ایہ؟

فاکرین ال lipid cap الی کلنا بیچل ؟
 lipid cap ال ← ال thrombus formed removed.

myocardial infarction.

* کہ بکرون فاس ← بیچل نہ ای وقت .

* It is thought to be the immediate precursor of myocardial infarction & is treated as medical emergency.

* احنا کہ عرفنا ان angina ایہ وانواعها ایہ؟
 تعالوا نشوف ههنا ایہ

Treatment Strategies of Angina

* aim of treatment :

- 1) Relief acute attack .
- 2) Prophylaxis → to prevent further attack.

* احنا کلنا عرفنا ان السبب ال angina هو :

Coronary O₂ delivery (O₂ supply) is inadequate to the myocardial O₂ requirement (O₂ demand).

organic

MOA

- NO
 ↓
 GTP → cGMP
 ↓
 inactivates kinase enzymes
 ↓
 + MLC kinase
 ↓
 ↓ myosin-Actin
 ↓
 relaxation
 - ↓ Ca²⁺ entrance
 - ↓ Ca²⁺ storage

effect

- vein
 ↓ preload → ↓ V. filling P
 → ↓ heart work → ↓ CO
 This effect occurs at moderate plasma conc. → tolerance rapidly after IT
- Artery
 ↓ afterload → ↓ CO P
 This effect occurs at ↑ plasma conc. so tolerance → long time
- Coronary artery
 ↑ ↑ O₂ → ↓ S. PaO₂
 → at ↓ plasma conc. Tolerance → rapidly

Nitrates

Major Flavourance

- Thiol depletion
 NO + Thiol protein
- reflex stimulation of sym. ARAs
- limited tolerance by AG Blocker
 B " ACEI₂

- Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)
- S. Iso sorbid mononitrate
- " " " "

Pharmacokinetics

- Nitroglycerin
 well absorbed by GI +
 - naturally 1st pass eff
 - S.L / Transdermal aerosols
- Sorbid dinitrate
 metabolized → mono
 → long duration for sustained R
- Sorbid mononitrate
 not metabolised
 only for prophylaxis

S.E

- * Venodilation
 ↓
 - Postural hypot
 - Tachycardia
- * arteriodilation
 ↓
 headach
- * methemoglobinemia

يَبْقَى اَنَا مُمْكِن اِعْلَاج بِطَرِيقَةٍ مِنْ هَذِهِ

- 1- $\uparrow O_2$ supply
- 2- $\downarrow O_2$ demand (or \downarrow Cardiac work)

4 classes من الادوية

* طبيب ، احنا عندنا

التي نستخدمها لعلاج Angina

- ① Organic nitrates
- ② B-Blockers.
- ③ Ca^{+2} channel blockers.
- ④ K^+ channel openers.

هذا الفصل
class

① Organic Nitrates

- examples
- MOA
- effects.
- Mech. of tolerance
- Pharmacokinetics
- Side Effects.

① Examples:

- Nitroglycerin (glyceryl trinitrate)

- 5-iso sorbid mononitrate.

- ~ ~ dinitrate.

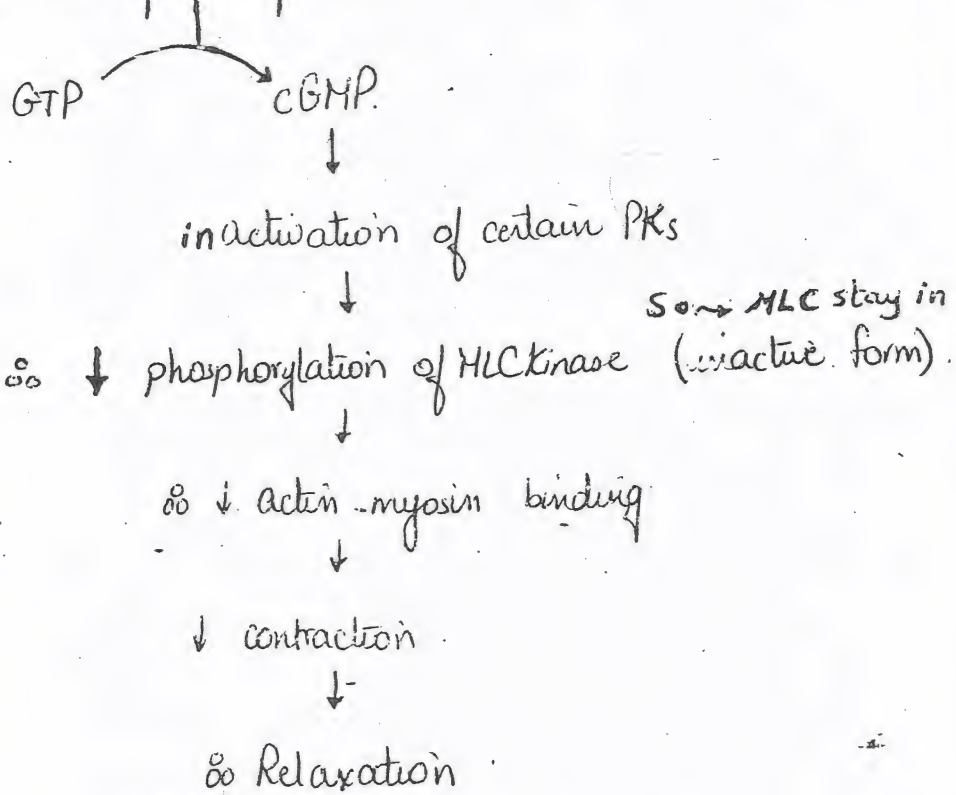
5-ISO-Sorbid mononitrate

② Mechanism of action:

نرى بتاع ال nitroprusside ، فاكربيد ؟

ممن هم ، هنتوله تاف ؟؟؟

* They are converted to nitric oxide (NO) →
activates Guanylate cyclase



* also NO is thought to ↓ entry of Ca^{+2} in the cell
as well as storing free Ca^{+2} in the storage
vessels

لأنه من الآخر ← أن Ca^{+2} free التي مسئول عن contraction
تقل ← بين ال mechanism بتحت الكلام ده من معروفه

③ Effects :

فاكرين في ال nitroprusside قاتا ال الوهيد ال بيستغل
على ال arteries & veins ؟ هنا كده برده بين قنزود
عليه كمان ال Coronaries ، تقالوا تشوفايه على
في واحد :

1 Veins :

→ ↓ preload → ↓ Ventricular filling
pressure → ∞ ↓ Cardiac work & ↓ O₂ demand.

* This effect occurs at moderate plasma conc. &
tolerance occurs rapidly after treatment

يعني بعد ما يافده بوقت قصير هتجوز tolerance.

2 Arteries :

→ ↓ after load → ↓ Cardiac work.

* This effects occurs at high plasma conc. & tolerance
occurs less during long term treatment.

يعني علشان تاثيره يبان على ال arteries ال plasma conc.
تبقى اعلى والي tolerance يافده بوقت اطول علشان كده.

3 Coronaries :

→ ↑ O₂ supply to ischemic area &
relieve spasm.

* This effect occurs at low plasma conc. & tolerance is very slow.

يعني على اثره يبان على ال. Coronaries احتاج
قليلة اوى وال tolerance بتاعة بطيء هيا فيه وقت
← فيه احسن واسرع تاثير منهم

* لمب احنا عمالين نقول هيعمل tolerance الى الى
ببسيب ال tolerance دي ؟

④ Mechanism of Tolerance

1) Thiol depletion:

الطبيعى ان ال NO يمسك فال thiol protein ويجبرن يدي
ال effect بتاعة ← لكن مع الوقت ال - thiol protein
ده هيقبل ← فال NO مش هيلقى حاجة يمسك فيها ←
يبقى ال effect بتاعة هيقبل ← tolerance.

2) Reflex stimulation of Sympathetic nervous system & Renin Angiotensin Aldosterone system (RAAS)

بين مع الوقت ال symp effect وال renin والاكابات الى
كنت مقلدها دي هترجع تزيد تلك ك reflex tachycardia

* Tolerance is limited by ACEIs, Ag blockers & β -Blockers.
↓
= Angiotensin.

⑤ Pharmacokinetics :

هنا سوف كل دواء نبحث فيه في الجسم

① Glycerol trinitrate (Nitroglycerin) :

الكثير كنا سمعنا عنه ← انه لعلاج الـ angina وبيتا عنه
sublingual ← نطاولا نفوف فيه ؟!

* It is well absorbed from GIT but exposed to 1st pass metabolism.

∴ Not given orally → given by any other route as:
sublingual, - Transdermal, aerosol.
∴ الذي بنستخدمه في الـ attack

② Isosorbide dinitrate :

* It is metabolized to mononitrate → ∴ longer duration of action.

→ can be used in sustained release preparations.

③ Isosorbide mononitrate :

* It is not metabolized

∴ taken orally → used for prophylaxis وقاية

* حذركم ! ← لو عندي واحد عنه attack دلوقت
أدوية الـ route كلها الـ oral ← الـ oral ده اخله
للـ prophylaxis عشان مايجعلوش attack تاني ← بحمل absorption براحته

⑥ Side Effects:

هذه هي الأعراض حسب الجرعة
التي يتناولها :

1) Venodilatation :

هذه هي الأعراض
التي تحدث

- Reflex tachycardia
- Postural Hypotension
- Dizziness
- syncope.

2) Arteriodilatation :

- throbbing headache.
- Flushing.

3) Nitrates also cause methemoglobinemia.

فأكسجين قلنا في المرة التي فاتت مع ال Na nitroprusside
لما قلنا انه يبطئ CN الى ممكن يقل poisoning قلنا
بنعالجها باني بأري Amyl nitrate or NaNO2
ال Hb الى methHb علشان يمسك فيه ال CN
اقتلوا ؟!

طب اننا هنا بنبطئ ال nitrates ونهبط ال
ال Hb الى ال methHb علشان كده لو ال dose
زادت هيجل methemoglobinemia.

2 B Blocker Propранол Timolol Aterolol Dindolol Labetalol

M.O.A

↓
 β_1 Blocker

* \downarrow Contractn $\rightarrow \downarrow$ O₂ demand
 \downarrow angina p_{in}

\rightarrow used for exercise
angina not vasospastic
angina ??

* $\rightarrow \downarrow$ Penine $\rightarrow \downarrow$ PR \rightarrow
 \downarrow after load.

β_2 Agonist

* Vasodilation

S.E

① β_1 Blocker \rightarrow

silent hypoglycemia in
insulin dependent
Patients

must not stopped suddenly

\downarrow
Angina \rightarrow myocardial inf
due to upregulation of R

② β_2 Blocker \rightarrow

Astmatic Patient

\uparrow triglyceridemia
 \uparrow HDL

C.I

① insulin dependent P

② Astmatic

③ \uparrow hypertriglyceridemia
hyperlipidemia
hypercholesterolemia

④ not stopped —

⑤ Ca⁺⁺ channel
Blocker

\downarrow
Block heart

class of lipids → class of lipids → class of lipids

② Beta-Blockers

- Mechanism of action
- Side effects
- Contraindications

① Mechanism of action:

* B₁ blockers → دوسری کلاس کا ہے القلب
 → ↓ anginal pain by ↓ cardiac O₂ demand.
 → used for exercise angina, Not vasospastic angina.
 heart کی سبب سے BVs اور B₁ receptors کو روک دیتا ہے
 → also ↓ renin By B₁ Blocking → ↓ PR → ↓ afterload.

* B₂ agonist activity:

→ دوسری کلاس کا ہے BVs اور B₂ receptors

vasodilatation of certain blood vessels.

* Examples: Propranolol, Atenolol, Pindolol & Labetalol.

② Side effects :

فأفكره اسم الـ α_1 ولا لأ
ولا يلا حتى سولة أوى

① B_2 Blocker \rightarrow causes Bronchospasm
so can't be used in asthmatic people.

② B_1 Blocker \rightarrow may cause silent hypoglycemia in insulin-dependent patients
وهنا سألح النقطة دي للناس اللي يتناولونهم في الآخر

③ B_2 Blocker \rightarrow cause \uparrow Triglyceridemia (TG)
 \downarrow HDL plasma level.

④ B_1 Blockers \rightarrow never to be stopped suddenly as it may cause angina, Myocardial infarction, in case of variant angina
Due to upregulation of receptors
وحتى كمانه هنا سألحها في الآخر

كده الـ Side effects
وهنا بيتا تفهم النقطة اللي فوقه دول ؟
يعني لا يلا

Silent hypoglycemia :

\rightarrow In normal insulin dependent patient \rightarrow sometimes they may suffer from hypoglycemic attack \rightarrow the body responds as follows:

By B_1 on heart \rightarrow tachycardia

أول ما المريض يحس بالك
فيما سألح بساعة

By B_2 on Liver \rightarrow glycogenolysis,

\uparrow glucagon, \uparrow Blood glucose level.

→ in insulin dependant patient but taking β -Blockers
if he's subjected to a hypoglycemic attack

β_1 is Blocked

∴ no tachycardia

∴ no warning signs

يعني المريض مني مريض بحاجة

علامة كونه ينسبها silent hypoglycemia

β_2 in liver is Blocked

∴ no glycogenolysis, no \uparrow glucagon

, Blood glucose level falls

causing severe hypoglycemia

من كونه أنا شحنت أول نقطة بدأت ال
upregulation of receptors

→ when we take a receptor Blocker chronically, the
body sensitizes new receptors to antagonize the effect of
this Blocker

يعني أنت قفلت ال receptors

من كل جيل جيل

من لا يحاول يفتحك على ال Blocker فتصبح receptors جديدة

لذلك ال total no. of receptors يزيد من هو ال upregulation of receptors

Blocked + Free

من أنا لو وقفت ال Blocker فجأة من يبقى عندي غير كبير جداً

من ال receptors متاحة أمام ال norepinephrine

من لذلك ال effect يبقى على جداً من على القلب من يزود ال HR جداً

لذلك ممكن يسبب angina وممكن كمان myocardial infarction

من أخيراً كونه النقطة الثانية دي بقت تمام

من يبقى يا أستاذنا بنشرح سلسلة تفهم من ما يقاس بتحفيز زي ال ٥٥٥٥

بس المشكلة كونه إن المحاضرة في النهاية بتطلع عنصرية من لو عندك حل

للمسألة دي تعامل و قلنا.

3) Ca^{+2} Blocker

MoA

Ca^{+2} Blocker

C.I

\bar{e} β Blocker
 \bar{e} Digoxin.

S-E

Dihydropyridine

(Nifedipine) - (Nicardipine)

- act on BVs only

Vasodilator $\rightarrow \downarrow PR \rightarrow \downarrow BP$

\rightarrow reflex Tachycardia

So used prodrug for sustained release so slow dilatation occurs \rightarrow slow $\downarrow BP$ so no reflex Tachycardia

* \downarrow pre load $\rightarrow \downarrow$ after load $\rightarrow \downarrow CO \rightarrow \downarrow O_2$ demand

* Coronary artery dilatation $\rightarrow \uparrow O_2$ supply

\rightarrow in all sustained Release preparations of angina

hypertension

non Dihydropyridine

Verapamil

\rightarrow acts on Heart mainly

$\rightarrow \downarrow$ contractility \rightarrow

\downarrow Heart work \rightarrow

$\downarrow O_2$ demand

* III of Classic

and unstable angina which

caused by atherosclerosis

Combined \bar{e} Thrombolytic

III any Thoma.

Diltiazem

\rightarrow acts on BVs mainly

\rightarrow Vasodilation \rightarrow

$\uparrow O_2$ supply

III Vasopressin Angina

III

* Vasodilation

Postural hypertension

* arterio dilatation

Cerebral \rightarrow Headache

Skin \rightarrow flushing

ankle edema

* Heart

- \downarrow contractility $\rightarrow \downarrow$ L.V. filling

- \bar{e} β Block & Digoxin

\downarrow arrhythmogenicity

??

③ Contraindications of β Blockers :-

Side effects مهم ال نفس تعرف ال contraindications
كلها تسهل على نفسك الحفظ

- (a) Contraindicated with asthmatic patients
- (b) " " insulin dependent patients
- (c) " " hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia.
- (d) never to be stopped suddenly

Side effects. دول كلام جنباهم مع ال
متزود واحدة بس عليهم.

- (e) Contraindicated with Ca^{+2} channel Blocker

لماذا
Because they Both depress heart great & may cause heart Block.

وكده تبقى خاصيتا ال β Blockers خالص

وتعالا نسوف، ثالث class وهو ال

Ca^{+2} channel Blockers	① M.O.A
	② Side effects
	③ Contraindications

وركن معا يا مع دي حولة أوى بجد

مع صفتي مع لو انتت فاهم وعشاك ال Base كويس هتبقى مئة مئة
وممكن تقول انتت مع غير ما تقول ولا كلمة

مع يلا يا بابا مع ويبس مع دي كانت لسة مشروحة بأسلوب وهمي هتبقى المفروض إنك
تسبحها أصلاً.

① Mechanism of action :

نكتا في أول المحاضرة فسنأخذ ال Ca^{+2} Blockers إلى

① Dihydropyridine
(Nifedipine, Nicardipine)

② Non-dihydropyridine
(Verapamil, Diltiazem)

↓
acting on $BV(s)$ only
→ Causes vasodilatation, → ↑PR → ↓BP
this occurs rapidly stimulating
reflex tachycardia

↓
mainly on heart;
less effect on $BV(s)$.
so its effect is
mainly to ↓ Cardiac
work

↓
Mainly on $BV(s)$,
Less effect on heart.
so its effect is mainly
to ↑ Cardiac O_2
Supply

→ we should use prodrugs of
Sustained release (long acting)
that causes slow vasodilatation,
so slow lowering in BP.
so no reflex tachycardia

وإذا ما برزنا أنواع
angina ال
في
أي حالة ؟
Surely, we use
it when athero-
sclerosis is found
ie, in classic angina
& unstable angina

By vasodilating
Coronary arteries
So we use it when
vasoconst of coronary
artery is found
ie, in vasospastic
angina.

so this way :

- ① we ↓ Preload } cardiac work
- ② we ↓ afterload }
- ③ we relaxed coronary artery
So ↑ O_2 supply.

↓
in combination, we
a thrombolytic drug
لأنه يسحب ال
thrombus

so it's very commonly used
when used sustained release
Formulations (in all angina types)

في
treatment of arrhythmia
لأنها تنظم القلب.

② Side effects :

- (a) arterial dilatation →
- i) cerebral arteries → headache
 - ii) skin arteries → flushing احمرار
 - iii) ankle edema (not responding to diuretics especially nifedipine)

- (b) Venous dilatation → i) dizziness
- لأن الدم الذي راجع قليل فال COP \downarrow معكم يسبب
دوخة شديدة لما يتغير ضغط مرة واحدة يعني معكم تقول كل potential hypotension

- (c) On heart →
- i) \downarrow contractility → poor left ventricular filling.
 - ii) heart block may occur if used with B-Blockers or digoxin as they \downarrow autohythmicity.

أو راجع إلى الخاصية الخاصة + فالتأثير

autorrhymicity	Contractility	Excitability	Conductivity
depends on Ca^{2+}	depends on Ca^{2+}	not depending mainly on Ca^{2+}	not depending on Ca^{2+}

* affected by Ca^{2+} channels Blockers

* also affected By digoxin, B-Blockers

③ Contraindication :

- (a) They are contraindicated with B-Blockers or, with digoxin → this may lead to Heart Block
- وكذلك تبقى حاصلة ال class أو فاقل آخر class

4 K^+ Channels ^{opener} ex Nicorandil (K^+ channel opener nitrate morety)

M.O.A

~~K^+~~ \uparrow Permeability of membrane

Vascular smooth muscle
hyperpolarization

closure of
L-type Ca^{+2} channel

\downarrow intracellular
 Ca^{+2} release

$\downarrow Ca^{+2}$

Vasodilation

Coronary Artery \uparrow O_2 supply

Arteries \downarrow after load

Veins \downarrow preload

S-E

- Nausea
- Vomiting
- headach

- Hyperglycemia

Normally

* \uparrow glucose $\rightarrow \uparrow$ ATP

$\rightarrow K^+$ channels Block \rightarrow depolarization $\rightarrow \uparrow Ca^{+2}$

insuline released

Nicorandil

K^+ Channel openers

① M.O.A.

② Side effects.

① Mechanism of action :

مدرسة الحاضرة السابقة
مفكر ولا
مفكر

K^+ channel opener

↑ membrane K^+ permeability
→ K^+ extrusion from the cell

Vascular smooth muscle hyperpolarization

closure of L-Type voltage
Dependent Ca^{+2} channels

Inhibition of intracellular Ca^{+2}
release

Reduced free intracellular Ca^{+2}

VASODILATATION

of coronary arteries
→ ↑ O_2 supply

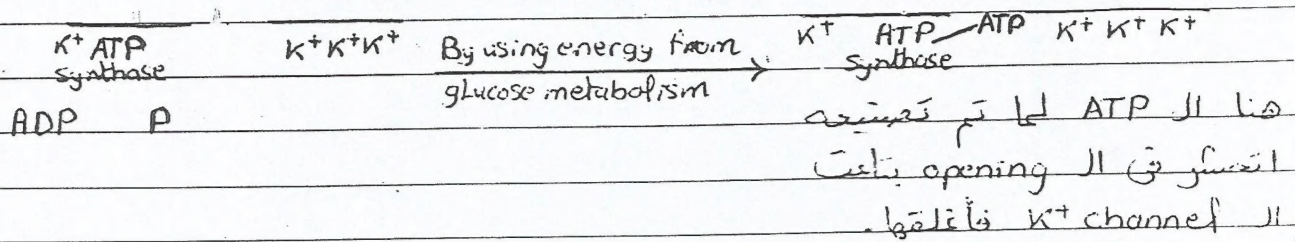
of arteries
→ ↓ afterload

of veins
→ ↓ preload

(2) Side effects :

- (a) headache \rightarrow vasodil. of cerebral B.Vs.
- (b) Palpitation, \rightarrow due to effect on heart.
- (c) nausea, vomiting
- (d) in Liver \rightarrow normally \rightarrow \uparrow Blood glucose causes \uparrow ATP synthesis which Block K^+ channels \rightarrow So depolarization can occur easily \rightarrow causing \uparrow Ca^{+2} entry \rightarrow insulin release
 فيبقى يبقى الحوار ينعقد على انه ال K^+ channel يبقى مغلقا
 من ذلك من انا لما ياخذ K^+ channel opener في ده سيحل
 ال insulin release ودي طبعا مسئلة causes hyperglycemia

ما انت مجنون يا عم انت ؟ ايه دخل ال ATP ال K^+ channel ؟
 يا عم قلت لك قتل كسه بالراحة على وانا هافهمك في حاجة .



(3) Example :

* Nicorandil \rightarrow Beside Being K^+ channel opener \rightarrow it has a nitrate moiety

management

Angina

(1) Change in life style

- * wt loss
- * stop smoking → ~~atherosclerosis~~
- * \downarrow hypercholesterolemia
- * \downarrow hypertension

(2) treat out attack

- sublingual Nitroglycerin
- Strong analgesic

(3) prophylaxis

- Ca^{++} Blocker
- β "
- Aspirin + Heparin

\downarrow
 \uparrow Blood flowability
Prevent Thrombosis

myocardial infarction

I. III of acute Attack

relief of Pain

- S.L Nitroglycerin
- analgesic →
Dimorphine
- β Blocker.

I. Thrombolytic Agent

e.g. Streptokinase

(2) prophylaxis

- β Blocker
- Aspirin + Heparin.
- Stop smoking
- little exercise.

ومع آخر حاجة في المحاضرة اللينة دي واوى تقول غير كده
أزل منك بعض

Management of Angina

change in life style

- (a) weight loss
- (b) stop smoking as it's one of the main reasons of atherosclerosis
- (c) tit of hypertension
- (d) tit of hypercholesterolemia

Treat out attacks

- (a) Sublingual glyceryl trinitrate.
- (b) strong analgesic for pain relief.

Prophylaxis

- (a) Ca^{+2} channel, β Blockers
- (b) aspirin, heparin causes \uparrow blood flowability (السهولة) \therefore Prevent thrombus Formati_n.

Management of Myocardial infarct_n

In Acute Attack \rightarrow remove thrombus in 30 min(s) \rightarrow no infarct_n! (طب إزاي؟)

(a) Pain relief

- i) nitrates sublingual
- ii) Dimorphine (analgesic) agent \rightarrow Limit the size
- iii) B-Blocker if he has no signs of heart failure. eg streptokinase.

(b) Thrombolysis

- i) IV thrombolytic

In prophylaxis

- (a) stop smoking
- (b) little exercise
- (c) B-Blocker for those having post infarct arrhythmia
- (d) aspirin \rightarrow if patient having peptic ulcer we can use heparin (warfarin) instead of aspirin \rightarrow to prevent thrombus formati_n.